

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Erik LABERGERIE, Philippe LEFEVRE and Jose LIS

Serial No.: Not yet assigned  
(claiming priority of French Appln. No. FR 00 03954, filed March 29, 2000)

Filed: (on even date herewith)

For: **PULVERULENT MANNITOL AND PROCESS FOR PREPARING IT**



CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

A formal claim for the benefit of priority of the filing date of March 29, 2000 of prior French Patent Application No. FR 00 03954, referred to in the Declaration and Power of Attorney document as required by 37 C.F.R. 1.63, is hereby requested for the above-identified application.

A certified copy of the priority document is being submitted herewith.

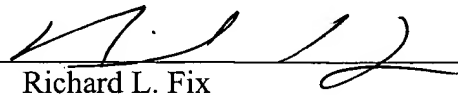
Acknowledgment of this Claim of Priority and the receipt of the certified copy of the priority document by the Examiner and/or the Office in the next official communication mailed from the U.S. Patent and Trademark Office, is respectfully requested.

Respectfully submitted,

Erik LABERGERIE, Philippe LEFEVRE and Jose LIS

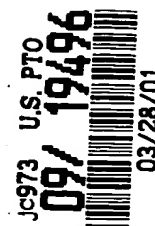
3-28-01  
Date

By:

  
Richard L. Fix  
Reg. No. 28,297

HENDERSON & STURM LLP  
206 Sixth Avenue, Suite 1213  
Des Moines, Iowa 50309-4076  
Telephone: (515) 288-9589  
Telefax: (515) 288-5311

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 MARS 2001

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>

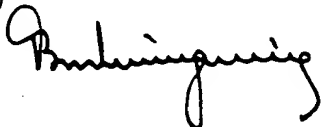

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W - 250899

REMISE DES PIÈCES DATE <b>29 MARS 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0003954</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>29 MARS 2000</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  Cabinet PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09	
<b>V s références pour ce dossier</b> <i>(facultatif)</i> <b>BFF000105</b>			
<b>C nfirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° / / Date / /			
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° / / Date / /			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	
		N° / / Date / /	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  MANNITOL PULVERULENT ET SON PROCEDE DE FABRICATION			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		ROQUETTE FRERES	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		357200054	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville	62136	LESTREM
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU <b>29 MARS 2000</b> <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0003954</b>		Réservé à l'INPI		DB 540 W - 250999	
<b>V s références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			BFF000105		
<b>6 MANDATAIRE</b>			Cabinet PLASSERAUD		
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société					
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	84, rue d'Amsterdam			
	Code postal et ville	75009	PARIS		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>					
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>					
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Didier BOULINGUIEZ 92-1035			<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>   		

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 1  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W 260659

<b>V s références pour ce dossier</b> (facultatif)		FR 00 03954	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		00 03954	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
MANNITOL PULVERULENT ET SON PROCEDE DE PREPARATION			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
ROQUETTE FRERES			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LABERGERIE Erik	
Prénoms			
Adresse	Rue	153, rue des Mioches 62136 LESTREM	
	Code postal et ville	FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEFEVRE Ph.	
Prénoms			
Adresse	Rue	54, Route de Merville 59400 MERVILLE	
	Code postal et ville	FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LIS J.	
Prénoms			
Adresse	Rue	322, Pavé de Laventie 59253 LA GORGUE	
	Code postal et ville	FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		Le 17 mai 2000  <b>CABINET PLASSERAUD</b>  Didier BOULINGUIEZ 92-1035	

# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE Dessin			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimé(s)	Ajoutée(s)			
7				19106/00	21106/00 CM



## MANNITOL PULVERULENT ET SON PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention a pour objet un mannitol pulvérulent de fine granulométrie, de densité élevée et d'excellente aptitude à l'écoulement, présentant par ailleurs une richesse élevée en mannitol et une vitesse rapide de dissolution dans l'eau.

L'invention concerne également un procédé de fabrication dudit mannitol, ainsi que son utilisation dans les domaines pharmaceutique et alimentaire.

Les industries pharmaceutique et alimentaire sont consommatrices de quantités importantes de polyols pulvérulents, en tant qu'excipients, édulcorants massiques ou supports d'additifs. Il s'agit plus précisément du sorbitol, du xylitol, du mannitol et du maltitol.

Le sorbitol présente l'avantage d'être parmi ces trois polyols le produit le moins cher, ce qui explique sa grande fréquence d'emploi. Cependant, sa forte hygroscopicité conduit, dès lors qu'une reprise en eau est intervenue, à un produit dont l'écoulement est difficile, voire impossible.

Pour éviter ce problème, on sélectionne un sorbitol de granulométrie plus grossière mais alors les temps de dissolution dans l'eau deviennent en général trop longs. De plus, le caractère hygroscopique élevé du sorbitol rend dans tous les cas l'utilisation de ce polyol rédhibitoire quand il est associé à des principes actifs ou des ingrédients très sensibles à l'eau.

Le xylitol, quant à lui, n'est guère utilisé comme excipient car il présente l'inconvénient de prendre en masse dans des conditions normales d'humidité, et ceci encore plus facilement que le sorbitol.

Le mannitol, en raison de sa faible hygroscopicité, pourrait constituer un excellent excipient, étant donné

qu'il est compatible avec la plupart des principes actifs, mais malheureusement, le produit obtenu par cristallisation dans l'eau à partir d'une solution sursaturée présente des propriétés d'écoulement médiocre.

5        En effet, le mannitol cristallisé présente une friabilité excessive, ce qui conduit à la formation de fines particules qui nuisent particulièrement à ses propriétés d'écoulement.

10        Le mannitol obtenu par cristallisation dans l'eau présente par ailleurs, en raison de sa structure cristalline compacte, une mauvaise aptitude à la dissolution. Cette faible vitesse de solubilisation, bien que pouvant être avantageuse pour certaines applications particulières, est dans les cas auxquels on s'intéresse ici  
15 toujours considérée comme un inconvénient majeur faisant obstacle à son emploi.

D'autres formes pulvérulentes de mannitol ainsi que les moyens d'obtention de celles-ci sont décrits dans la littérature.

20        Par exemple, le brevet US 3,341,415 a trait à une méthode de préparation d'un excipient pharmaceutique contenant au moins 20 % en poids de mannitol et un sucre additionnel choisi parmi le lactose, le saccharose, l'érythritol, le galactose et le sorbitol. Cependant, le  
25 procédé décrit est très délicat à mettre en oeuvre à une échelle industrielle. Le produit obtenu est en outre très hygroscopique, très compact et très difficile à solubiliser dans l'eau.

30        La demande de brevet JP 61.85330 est relative à un procédé de préparation d'excipients, caractérisé par le fait qu'il consiste à sécher du D-mannitol par nébulisation. Cependant, il apparaît que les produits ainsi obtenus contiennent plus de 50 % de particules de taille

inférieure à 75  $\mu\text{m}$ , ce qui est préjudiciable à un écoulement correct du produit.

Le brevet US 3,145,146 décrit un procédé de modification des caractéristiques physiques du mannitol grâce à un séchage par pulvérisation, et le produit ainsi obtenu.

On obtient ainsi une poudre dont la granulométrie est comprise entre 5 et 100  $\mu\text{m}$ . Cependant, ce procédé consiste à introduire un liant, qui peut être une paraffine, une gomme ou un dérivé de cellulose, avant l'étape d'atomisation subséquente. De plus, encore au moins 50 % des particules de la poudre ont encore une taille inférieure à 75  $\mu\text{m}$ , ce qui est loin d'être idéal pour obtenir un bon écoulement.

De tout ce qui précède, il résulte qu'il existe un besoin non satisfait de disposer d'un mannitol en tant qu'excipient, qui présente une fine granulométrie, une densité élevée et une excellente aptitude à l'écoulement, ces caractéristiques pouvant être avantageusement associées à une richesse élevée en mannitol et une vitesse rapide de dissolution dans l'eau.

En outre, pour que cet excipient soit utilisé de manière préférentielle en tant que poudre de remplissage de gélules, il est établi qu'il est nécessaire de disposer d'un produit qui soit compatible avec le principe actif auquel il est associé, que ses propriétés d'écoulement libre, d'homogénéité de mélange, de profil de dissolution et de densité tassée soit conforme à l'application souhaitée.

Pour obtenir un tel excipient possédant l'ensemble des caractéristiques fonctionnelles énoncées ci-dessus, la société Demanderesse a constaté que, contre tout attente, il convenait de choisir parmi les polyols un mannitol cristallin pur et de modifier ses caractéristiques

physiques en employant un procédé approprié de sorte qu'il présente simultanément une fine granulométrie, une densité élevée et une excellente aptitude à l'écoulement, et par ailleurs une richesse élevée en mannitol et une vitesse  
5 rapide de dissolution dans l'eau.

La société Demanderesse a donc eu le mérite de concilier tous ces objectifs réputés jusqu'alors inconciliables, en imaginant et élaborant, au prix de nombreuses recherches, un nouveau mannitol pulvérulent.

10 L'invention se rapporte donc à un mannitol pulvérulent caractérisé en ce qu'il présente :

- un diamètre moyen compris entre 60 et 200  $\mu\text{m}$ , de préférence compris entre 80 et 180  $\mu\text{m}$ ,
- une densité tassée, déterminée selon un test A,  
15 comprise entre 0,65 et 0,85 g/ml, de préférence comprise entre 0,7 et 0,8 g/ml,
- une note d'écoulement d'au moins 60, de préférence comprise entre 60 et 90.

Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention  
20 présente un diamètre moyen compris entre 60 et 200  $\mu\text{m}$ , de préférence compris entre 80 et 180  $\mu\text{m}$ . Ces valeurs sont déterminées sur un granulomètre LASER LS de marque COULTER<sup>®</sup>, par la détermination de la répartition volumique en taille des particules de mannitol pulvérulent.

25 La taille des particules constitutifs du mannitol pulvérulent conforme à l'invention permet alors de lui conserver un diamètre moyen en rapport avec celui de la majorité des principes actifs, et ainsi d'obtenir des mélanges principes actifs / mannitol homogènes par  
30 équivalence granulométrique.

En effet, il est établi en toute généralité qu'une taille élevée des cristaux de principes actifs nuirait à

leur vitesse de solubilisation. Un diamètre moyen compris entre 80 et 200  $\mu\text{m}$  est donc recommandé.

Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention peut également être caractérisé par sa densité tassée.

5        La détermination de la densité tassée est réalisée selon la méthode préconisée dans le mode d'emploi du testeur de poudre HOSOKAWA de type P.T.N.

10       Dans ces conditions, le mannitol pulvérulent conforme à l'invention présente une densité tassée élevée, c'est à dire comprise entre 0,65 et 0,85 g/ml, de préférence comprise entre 0,7 et 0,8 g/ml.

15       Cette valeur élevée en densité confère au mannitol pulvérulent conforme à l'invention des propriétés particulièrement adaptées à son utilisation comme agent de remplissage des gélules de petite taille en pharmacie, taille qui sera plus facilement acceptée par les patients.

20       Par ailleurs, on peut également caractériser le mannitol pulvérulent conforme à l'invention par son aptitude à l'écoulement, cette propriété convenant particulièrement lorsque ledit mannitol est utilisé pour remplir des gélules.

25       L'aptitude à l'écoulement dudit mannitol est évaluée en utilisant l'appareil POWDER TESTER commercialisé par la société HOSOKAWA. Cet appareil permet de mesurer, dans des conditions standardisées et reproductibles, l'aptitude à l'écoulement d'une poudre et de calculer une note d'écoulement, encore appelée indice de Carr.

30       Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention présente une note d'écoulement excellente, généralement d'au moins 60, de préférence comprise entre 60 et 90.

      Cette valeur est généralement bien supérieure à celle des poudres de mannitol cristallin de l'art antérieur et est équivalente aux mannitol poudres obtenus par des procédés d'extrusion ou d'atomisation.

Cependant, les produits obtenus par extrusion présentent habituellement une forte granulométrie de diamètre moyen compris entre 250 et 600  $\mu\text{m}$ , et ceux obtenus par atomisation possède classiquement une faible densité tassée, inférieure à 0,6 g/ml, ce qui rend ces deux  
5 catégories de produits particulièrement peu adaptées aux domaines d'applications recherchés.

Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention est caractérisé en ce qu'il présente également une richesse en  
10 mannitol au moins égale à 96 % en poids, de préférence au moins égale à 98 % en poids.

Du point de vue de sa composition chimique, le mannitol pulvérulent conforme à l'invention est donc relativement pur.

15 Il est donc surprenant et inattendu qu'un mannitol pulvérulent, qui présente une telle aptitude à l'écoulement, déjà pour une fine granulométrie et une telle densité tassée, présente conjointement une telle pureté chimique.

20 En effet, les seuls mannitol pulvérulents présentant une bonne aptitude à l'écoulement, à la connaissance de la société Demanderesse, comportent, comme il a été dit plus haut, des liants tels que de la paraffine, des gommes ou dérivés de la cellulose.

25 Enfin, le mannitol pulvérulent conforme à l'invention est caractérisé par sa vitesse rapide de dissolution dans l'eau, vitesse mesurée selon un test B mis au point par la société Demanderesse.

Pour mesurer la vitesse de dissolution dans l'eau  
30 selon le test B, on introduit dans 150 ml d'eau déminéralisée et dégazée, maintenue à 20 °C et soumise à une agitation à 200 t/min, 5 g exactement du produit à tester.

Le temps de dissolution correspond au temps nécessaire, après introduction du produit, pour obtenir une parfaite limpidité visuelle de la suspension ainsi préparée.

5 Dans ces conditions, le mannitol pulvérulent conforme à l'invention possède une vitesse de dissolution rapide, c'est à dire comprise entre 20 et 60 secondes. Ces temps de dissolution sont généralement bien adaptés aux applications visées.

10 Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention est susceptible d'être obtenu en procédant à une étape de granulation d'un mannitol poudre par voie humide à l'aide d'un liant, puis à une étape de maturation par séchage du mannitol granulé ainsi obtenu.

15 Pour obtenir un mannitol pulvérulent conforme à l'invention possédant les caractéristiques fonctionnelles énoncées, la société Demanderesse a constaté qu'il convenait de choisir comme mannitol de départ un mannitol poudre, pouvant être obtenu par cristallisation dans l'eau  
20 ou dans un autre solvant comme l'alcool.

La granulométrie dudit mannitol poudre de départ ne constitue pas en soi un facteur limitant pour produire un mannitol pulvérulent conforme à l'invention.

25 Le liant est quant à lui constitué d'eau ou d'un sirop de mannitol d'une matière sèche au plus égale à 50 %, de préférence compris entre 20 et 40 %, ou encore de vapeur d'eau, comme il sera exemplifié ci-après.

De manière surprenante et inattendue, la société Demanderesse a constaté que la granulation d'un mannitol  
30 poudre par voie humide à l'aide d'un liant permet de préparer avec un haut rendement un produit conforme à l'invention sur le plan de sa granulométrie, de sa densité et de son aptitude à l'écoulement.

En effet, les procédés décrits antérieurement ne permettent pas d'obtenir l'ensemble des caractéristiques souhaitées.

Pour procéder à la granulation, on peut employer par exemple un mélangeur-granulateur continu de type FLEXOMIX vertical commercialisé par la société HOSOKAWA SCHUGI, ou de type CB horizontal commercialisé par la société LÖDIGE dans lequel on introduit, via un doseur pondéral, le mannitol poudre de départ à granuler en continu et via un doseur volumétrique, le liant (de l'eau, de la vapeur d'eau ou la solution de mannitol) en continu. La granulation peut également s'effectuer dans une tour d'atomisation, ou dans un granulateur à lit fluidisé.

De manière préférentielle, on choisit d'utiliser un mélangeur-granulateur continu de type FLEXOMIX vertical HOSOKAWA SCHUGI. La poudre de mannitol de départ et le liant sont très intimement mélangés dans le mélangeur-granulateur équipé d'un axe avec couteaux disposés en pales, et d'un système de pulvérisation de liquides par buses d'injection.

Dans un mode préférentiel du procédé, la bonne dispersion des constituants et l'agglomération des particules de la poudre de mannitol de départ sont réalisées par agitation à grande vitesse, c'est-à-dire d'une valeur au moins égale à 2000 rpm, de préférence au moins égale à 3000 rpm. A la sortie du mélangeur-granulateur, les granulés formés sont déchargés en continu sur un séchoir. Le déchargement se fait préférentiellement par gravité dans le cas dudit granulateur vertical, et par poussée, via l'axe des couteaux rotatifs, si le granulateur horizontal est utilisé.

Cette deuxième étape de séchage en sortie du mélangeur-granulateur permet d'éliminer l'eau provenant du liant et de cristalliser la matière sèche provenant du



liant, dans le cas où une solution de mannitol a été mise en oeuvre, de manière à ce que la cristallisation se produise après l'étape préalable de granulation. Le séchoir peut être par exemple un séchoir à lit fluidisé ou un  
5 tambour maturateur rotatif.

Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention est obtenu après refroidissement et éventuellement tamisage. Dans ce cas, les fines particules peuvent être directement recyclées en tête de granulation, et les grosses particules  
10 être broyées et recyclées en tête de tamisage ou en tête de granulation.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent. Ils ne sont toutefois donnés ici qu'à titre illustratif et non  
15 limitatif.

#### EXEMPLE 1

On alimente un mélangeur-granulateur FLEXOMIX  
20 vertical SCHUGI en continu via un doseur poudre, à un débit de 500 kg/h, avec un mannitol cristallin, fabriqué par cristallisation.

D'autre part, on alimente le mélangeur-granulateur en continu avec une solution de mannitol à 50 % en poids à  
25 80°C et à un débit de 60 à 70 l/h, via une buse de pulvérisation. L'axe rotatif à couteaux est préalablement réglé à la vitesse de 3000 tpm.

La poudre granulée humide en sortie du mélangeur-granulateur tombe en continu, par gravité, dans un séchoir  
30 - maturateur à lit fluidisé SCHUGI à 4 compartiments. Dans les 3 premiers compartiments, le produit granulé est séché par de l'air à 125-150°C, puis il est refroidi par de l'air à 30°C dans le dernier compartiment.

Le produit granulé, séché et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé d'une toile métallique de 740  $\mu\text{m}$ .

Le mannitol cristallin de départ A et le mannitol pulvérulent B conforme à l'invention préparé avec une solution de mannitol comme liant, présentent les caractéristiques rassemblées dans le tableau I suivant.

Tableau I

10

Paramètres	A	B
Diamètre moyen laser ( $\mu\text{m}$ )	62	106
Densité tassée (g/ml)	0,79	0,71
Note d'écoulement (valeur/100)	40	67
Richesse en mannitol (% en poids)	> 98	> 98
Vitesse de dissolution dans l'eau (s)	83	36

**EXEMPLE 2**

On alimente un mélangeur-granulateur FLEXOMIX vertical SCHUGI en continu via un doseur poudre, à un débit de 500 kg/h, avec un mannitol cristallin, fabriqué par cristallisation.

D'autre part, on alimente le mélangeur-granulateur en continu avec une solution de mannitol à 40 % en poids à 90°C et à un débit de 90 l/h, via une buse de pulvérisation. L'axe rotatif à couteaux est préalablement réglé à la vitesse de 3000 tpm.

La poudre granulée humide en sortie du mélangeur-granulateur tombe en continu, par gravité, dans un séchoir - maturateur à lit fluidisé SCHUGI à 4 compartiments. Dans les 3 premiers compartiments, le produit granulé est séché par de l'air à 125-150°C, puis il est refroidi par de l'air à 30°C dans le dernier compartiment.

Le produit granulé, séché et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé d'une toile métallique de 740  $\mu\text{m}$ .

Le mannitol cristallin de départ A et le mannitol pulvérulent C conforme à l'invention préparé avec une solution de mannitol comme liant, présentent les caractéristiques rassemblées dans le tableau II suivant.

Tableau II

10

Paramètres	A	C
Diamètre moyen laser ( $\mu\text{m}$ )	62	126
Densité tassée (g/ml)	0,79	0,71
Note d'écoulement (valeur/100)	40	65
Richesse en mannitol (% en poids)	> 98	> 98
Vitesse de dissolution dans l'eau (s)	83	43

**EXEMPLE 3**

On alimente un mélangeur-granulateur FLEXOMIX vertical SCHUGI en continu via un doseur poudre, à un débit de 450 kg/h, avec un mannitol cristallin, fabriqué par cristallisation.

D'autre part, on alimente le mélangeur-granulateur en continu avec de la vapeur d'eau à une pression de 1,3 bars à une température de 107°C à un débit de 40 kg/h, via une buse de pulvérisation. L'axe rotatif à couteaux est préalablement réglé à la vitesse de 3000 tpm.

La poudre granulée humide en sortie du mélangeur-granulateur tombe en continu, par gravité, dans un séchoir - maturateur à lit fluidisé SCHUGI à 4 compartiments. Dans les 3 premiers compartiments, le produit granulé est séché par de l'air à 150°C, puis il est refroidi par de l'air à 30°C dans le dernier compartiment.

Le produit granulé, séché et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé d'une toile métallique de 740  $\mu\text{m}$ .

Le mannitol cristallin de départ A et le mannitol pulvérulent D conforme à l'invention préparé avec de la vapeur d'eau comme liant, présentent les caractéristiques rassemblées dans le tableau III suivant.

Tableau III

Paramètres	A	D
Diamètre moyen laser ( $\mu\text{m}$ )	62	101
Densité tassée (g/ml)	0,79	0,70
Note d'écoulement (valeur/100)	40	67
Richesse en mannitol (% en poids)	> 98	> 98
Vitesse de dissolution dans l'eau (s)	83	33

#### EXEMPLE 4

On alimente un mélangeur-granulateur FLEXOMIX vertical SCHUGI en continu via un doseur poudre, à un débit de 800 kg/h, avec un mannitol cristallin, fabriqué par cristallisation.

D'autre part, on alimente le mélangeur-granulateur en continu avec une solution de mannitol à 20 % en poids à une température de 50°C à un débit de 75 l/h, via une buse de pulvérisation. L'axe rotatif à couteaux est préalablement réglé à la vitesse de 3650 tpm.

La poudre granulée humide en sortie du mélangeur-granulateur tombe en continu, par gravité, dans un séchoir - maturateur à lit fluidisé SCHUGI à 4 compartiments. Dans les 3 premiers compartiments, le produit granulé est séché par de l'air à 120-125°C, puis il est refroidi par de l'air à 25°C dans le dernier compartiment.

Le produit granulé, séché et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé d'une toile métallique de 740  $\mu\text{m}$ .

Le mannitol cristallin de départ E et le mannitol pulvérulent F conforme à l'invention préparé avec une solution de mannitol comme liant, présentent les caractéristiques rassemblées dans le tableau IV suivant.

Tableau IV

Paramètres	E	F
Diamètre moyen laser ( $\mu\text{m}$ )	90	101
Densité tassée (g/ml)	0,76	0,77
Note d'écoulement (valeur/100)	40	60
Richesse en mannitol (% en poids)	> 98	> 98
Vitesse de dissolution dans l'eau (s)	47	52

**EXEMPLE 5**

D'autres produits pulvérulents conformes à l'invention sont préparés en appliquant le procédé décrit dans l'exemple 1, mais en modifiant les conditions de mise en oeuvre de manière à obtenir une gamme d'échantillons ayant une granulométrie, une densité tassée et un écoulement variables. Les produits obtenus présentent les caractéristiques énoncées dans le tableau V ci-dessous, et sont comparés à des mannitol pulvérulents connus par ailleurs.

Tableau V

Paramètres	Produits conformes à l'invention	Produits réalisés par cristallisation	Produits réalisés par extrusion	Produits réalisés par atomisation
Diamètre moyen laser ( $\mu\text{m}$ )	100 - 200	50 - 150	250 - 600	80 - 200
Densité tassée (g/ml)	0,7 - 0,8	0,75 - 0,8	0,65 - 0,75	< 0,6
Note d'écoulement (valeur/100)	60 - 90	< 60	60 - 80	70 - 90
Richesse en mannitol (% en poids)	> 98 %	> 98 %	> 98 %	> 98 %
Vitesse de dissolution dans l'eau (s)	20 - 60	15 - 25	60 - 80	8 - 15

Les mannitol pulvérulents conformes à l'invention possèdent tous, comparativement aux produits de l'art antérieur, d'excellentes propriétés fonctionnelles, d'aptitude à l'écoulement et de vitesse de dissolution dans l'eau pour une fine granulométrie et une densité tassée élevée et ceci avec une grande richesse en mannitol. Ces nouveaux produits, notamment ceux présentant une aptitude à l'écoulement importante pour une densité tassée supérieure à 0,7 g/ml, sont particulièrement aptes à être utilisés sans inconvénient dans les industries pharmaceutiques, en particulier comme excipients pour l'application remplissage de gélules. A la connaissance de la société Demanderesse, il n'existe pas de mannitol pulvérulent qui présente de telles propriétés.

#### EXEMPLE 6

20

Il est procédé à la comparaison des propriétés pharmaceutiques des mannitol pulvérulents de l'invention (en l'espèce le mannitol pulvérulent B de l'exemple 1) et

de l'art antérieur. Les propriétés pharmacotechniques ont été mesurées avec les méthodes de la pharmacopée européenne et figurent dans le tableau VI suivant. Les tailles des particules ont été déterminées par granulométrie laser.

5

Tableau VI

	Produits réalisés par cristallisation	Produits réalisés par atomisation	Produits réalisés par extrusion	Mannitol pulvérulent B
Volume apparent (ml)				
Avant tassement $V_0$	162	208	152	182
Après tassement $V_{10}$	156	206	148	167
$V_{500}$	126	188	136	143
$V_{1250}$	124	186	135	142
Aptitude au tassement $V_{10} - V_{500}$ (ml)	30	18	12	24
Masse volumique apparente (g/ml)				
Avant tassement	0,617	0,481	0,658	0,549
Après tassement	0,806	0,538	0,741	0,704
Ecoulement (s)	<i>Infini</i>	7	9	5
Taille des particules ( $\mu$ m)	80	170	400	106

Le mannitol pulvérulent B conforme à l'invention possède les propriétés rhéologiques indispensables et recherchées dans de nombreux procédés galéniques, c'est-à-dire :

- d'écoulement libre, qui permet une homogénéité de poids du médicament et de dosage de l'actif,
- de densités libre et tassée élevées, qui permettent de réduire la taille du médicament final et en conséquence le rendront plus aisé à avaler,
- de granulométrie, compatible avec celles de la majorité des actifs, ce qui assure une homogénéité de répartition de l'actif et une dose exacte en actif dans le médicament.

20

On constate en effet que le mannitol cristallisé au contraire, ne s'écoule pas librement, et son utilisation imposerait une étape préalable de granulation.

Le mannitol poudre issu de procédé d'atomisation, possède quant à lui des densités libre et tassée plus faibles, ce qui donnera, dans les procédés galéniques à faible densification, des médicaments de taille plus élevée et donc plus difficile à avaler.

Enfin, le mannitol poudre réalisé par extrusion présente une taille de particules trop élevée par rapport à celle des principes actifs ; il sera utilisé plutôt dans des formulations où l'actif est granulé ou pelliculé.

#### EXEMPLE 7

15

Il est procédé à la comparaison d'un mannitol pulvérulent conforme à l'invention (en l'espèce le mannitol pulvérulent B de l'exemple 1) et d'autres mannitol poudres dans la formulation d'une poudre de remplissage de gélules.

20

L'enveloppe de gélule est de taille 2, petite taille facile à avaler, et la masse de poudre est de 250 mg par gélule.

Le remplissage des gélules est semi-automatique, par arasement et vibrations.

25

Les propriétés pharmacotechniques recherchées sont habituellement, pour cette application:

- un écoulement libre pour remplissage uniforme de la gélule

- une densité tassée supérieure à 0,675 g/ml, permettant l'incorporation de 250 mg de poudre dans la gélule de taille 2 (volume interne de 0,37 ml)

30

- une granulométrie comprise entre 80 et 150  $\mu$ m pour obtenir un mélange homogène avec l'actif.



Le tableau VII suivant présente la comparaison des propriétés pharmacotechniques recherchées.

Tableau VII

Propriétés recherchées	Tests effectués	Produits réalisés par cristallisation	Produits réalisés par atomisation	Produits réalisés par extrusion	Mannitol pulvérulent B
Ecoulement libre	Ecoulement (s)	<i>Infini</i>	7	9	5
Densité tassée (> 0.675)	Masse volumique apparente après tassement $V_{1250}$ (g/ml)	0,806	0,538	0,741	0,704
Granulométrie (80 - 150 $\mu$ m)	Diamètre moyen laser ( $\mu$ m)	80	170	400	106

Le mannitol pulvérulent B conforme à l'invention est le seul qui possède l'ensemble des propriétés recherchées, et donc le seul qui permette la formulation de cette poudre pour gélules.

#### EXEMPLE 8

Il est procédé à la comparaison d'un mannitol pulvérulent conforme à l'invention (en l'espèce le mannitol pulvérulent B de l'exemple 1) et d'autres mannitol poudres dans la formulation d'une poudre de remplissage de gélules.

L'enveloppe de gélules est de taille 0, taille permettant une dose élevée d'actifs, c'est-à-dire. jusqu'à 700 mg.

Les gélules sont remplies par la technique du compresse-doseur.

Pour la formulation de la poudre de remplissage de gélules, le remplissage est simulé sur un appareil spécialement conçu, équipé d'une matrice de volume 0,78 ml, et d'un poinçon de diamètre 6,3 mm.

5        La partie inférieure de la matrice peut s'ouvrir et permet ainsi l'éjection de la carotte formée dans une enveloppe de gélule de taille 0.

      Lors de l'essai, la poudre est comprimée dans la matrice à l'aide du poinçon jusqu'à l'obtention d'une  
10      carotte suffisamment cohésive pour être manipulée.

      Il faut éviter une cohésion trop importante de cette carotte qui diminuerait sa vitesse de dissolution, car une dissolution rapide est nécessaire pour un effet thérapeutique immédiat du médicament.

15        Un lubrifiant, le stéarate de magnésium, est additionné à la poudre pour faciliter le glissement de la carotte lors de son éjection.

      Sa teneur est dépendante de la poudre utilisée et est déterminée empiriquement.

20        Pour la sélection du mannitol pulvérulent le mieux adapté à cette formulation de poudre pour gélule, les essais sont réalisés avec le mélange binaire mannitol pulvérulent et stéarate de magnésium.

      Le tableau VIII suivant présente l'ensemble des  
25      résultats obtenus.

Tableau VIII

	Produits réalisés par cristallisa- tion	Produits réalisés par atomisation	Produits réalisés par extrusion	F
Taux de stéarate de magnésium (%)	0,9	1,4	0,9	1
Densité initiale de la poudre (g/ml)	0,67	0,49	0,68	0,63
Densité finale de la carotte (g/ml)	0,99	0,84	1,05	1,09
Poids de la carotte (mg)	520	390	530	494
Taille de la carotte (mm)	16,39	14,85	16,12	14,46
Temps de dissolution de la gélule (s)	60	165	430	130
Quantité maximale dans une gélule de taille 0 (mg)	671	572	717	744

Le mannitol pulvérulent le mieux adapté est le mannitol selon l'invention, sur les critères respectés de :

- 5 - remplissage de la carotte uniforme durant les essais,
- densité finale élevée, supérieure à tous les autres mannitol pulvérulents,
- temps de dissolution faible (3 minutes).

10 Le mannitol cristallisé a généré en effet des problèmes de fluctuation de poids des carottes dûs à son manque d'écoulement.

Le mannitol produit par atomisation a donné des carottes de densité trop faible : en le remplaçant par le mannitol pulvérulent de l'invention, il est possible de

diminuer la taille de la gélule, ce qui améliore nettement le confort des patients.

Le mannitol fabriqué par extrusion a une granulométrie inadaptée. Outre que sa différence avec celle  
5 de l'actif créera des problèmes d'irrégularité de dosage, elle a aussi pour conséquence une dissolution trop lente de la gélule.

Seul le mannitol pulvérulent de l'invention permettra la formulation de la poudre pour remplissage de gélules en  
10 respectant l'ensemble des critères fixés.

## REVENDICATIONS

1. Mannitol pulvérulent caractérisé en ce qu'il présente :

- 5        - un diamètre moyen compris entre 60 et 200  $\mu$ m, de  
préférence compris entre 80 et 180  $\mu$ m,  
      - une densité tassée, déterminée selon un test A,  
comprise entre 0,65 et 0,85 g/ml, de préférence comprise  
entre 0,7 et 0,8 g/ml,  
10       - une note d'écoulement d'au moins 60, de préférence  
comprise entre 60 et 90.

2. Mannitol pulvérulent selon la revendication 1,  
caractérisé en ce qu'il présente une richesse en mannitol  
au moins égale à 96 % en poids, de préférence au moins  
15 égale à 98 % en poids.

3. Mannitol pulvérulent selon l'une ou l'autre des  
revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il présente une  
vitesse de dissolution dans l'eau selon un test B compris  
entre 20 et 60 s.

20       4. Procédé de préparation d'un mannitol pulvérulent  
selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,  
caractérisé en ce qu'il comprend une étape de granulation  
d'un mannitol poudre par voie humide à l'aide d'un liant et  
une étape de maturation, par séchage, du mannitol  
25 pulvérulent ainsi obtenu.

5. Procédé de préparation selon la revendication 4,  
caractérisé en ce que l'étape de granulation est réalisée  
dans un mélangeur granulateur continu.

6. Utilisation du mannitol pulvérulent selon l'une  
30 quelconque des revendications 1 à 3 ou obtenu par le  
procédé selon l'une ou l'autre des revendications 4 et 5 en  
tant qu'excipient dans des compositions destinées en  
particulier au domaine pharmaceutique.

7. Utilisation du mannitol pulvérulent selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou obtenu par le procédé selon l'une ou l'autre des revendications 4 et 5 en tant qu'excipient pour poudre de remplissage de gélules.

Le temps de dissolution correspond au temps nécessaire, après introduction du produit, pour obtenir une parfaite limpidité visuelle de la suspension ainsi préparée.

5 Dans ces conditions, le mannitol pulvérulent conforme à l'invention possède une vitesse de dissolution rapide, c'est à dire comprise entre 20 et 60 secondes. Ces temps de dissolution sont généralement bien adaptés aux applications visées.

10 Le mannitol pulvérulent conforme à l'invention est susceptible d'être obtenu en procédant à une étape de granulation d'un mannitol poudre par voie humide à l'aide d'un liant, puis à une étape de maturation par séchage du mannitol pulvérulent ainsi obtenu.

15 Pour obtenir un mannitol pulvérulent conforme à l'invention possédant les caractéristiques fonctionnelles énoncées, la société Demanderesse a constaté qu'il convenait de choisir comme mannitol de départ un mannitol poudre, pouvant être obtenu par cristallisation dans l'eau  
20 ou dans un autre solvant comme l'alcool.

La granulométrie dudit mannitol poudre de départ ne constitue pas en soi un facteur limitant pour produire un mannitol pulvérulent conforme à l'invention.

Le liant est quant à lui constitué d'eau ou d'un  
25 sirop de mannitol d'une matière sèche au plus égale à 50 %, de préférence compris entre 20 et 40 %, ou encore de vapeur d'eau, comme il sera exemplifié ci-après.

De manière surprenante et inattendue, la société Demanderesse a constaté que la granulation d'un mannitol  
30 poudre par voie humide à l'aide d'un liant permet de préparer avec un haut rendement un produit conforme à l'invention sur le plan de sa granulométrie, de sa densité et de son aptitude à l'écoulement.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**